

## 【研究紹介】

## ヘプシジン-フェロポルチン系による鉄代謝制御機構

## Regulation of iron metabolism by hepcidin-ferroportin system

金沢医科大学総合医学研究所  
先進医療研究部門プロテオミクス研究分野/腎機能治療学  
友 杉 直 久

## はじめに

鉄は生体に多量に存在する必須微量元素であり、生体内では2価鉄と3価鉄として存在し、その間の変換は容易に行われる。この酸化還元反応を利用して、hemoglobin, myoglobinなどの酸素結合分子や、cytochrome, catalase, peroxidaseなどの酵素の活性中心として鉄が機能している。しかしながら、一方で鉄は酸素との強い反応性を有しているため活性酸素の産生源となり、細胞膜、蛋白質、遺伝子などを障害する。すなわち、鉄はエネルギーを作り出す必須の栄養素であるのみならず、時として毒性を発することから、鉄不足、鉄過剰ともに細胞にとって不利な状況をもたらすことになる。そのため、生命体は鉄代謝を厳密に制御するシステムを確立する必要がある。このシステムの中心的役割を演じているのがヘプシジン-フェロポルチン系である。近年、われわれは、質量解析手法を用いて血中ヘプシジン分泌動態を解明してきた。本稿では、ヘプシジン-25を中心とした鉄代謝制御機構の概略を述べる。

## 1. フェロポルチンを介した血清中への鉄供給

鉄代謝系の特徴は、生体にとって鉄が得にくい元素であるため積極的な排泄系が用意されていないことと、血液中の鉄量が3-4mgときわめて少ない状態で維持されていることである(図1)。この少ない血清鉄を、ヘモグロビン合成のために0.8-1.0 mg/h消費しており、放置すれば4-5時間で枯渇してしまう。そのため、血清鉄濃度を維持するには速やかに貯蔵鉄から血清中へ鉄を供給する必要がある。ここに細胞から鉄を放出する膜蛋白フェロポルチン(Fpn)とその作用を制御するホルモンのヘプシジン-25の2因子が用意されている。

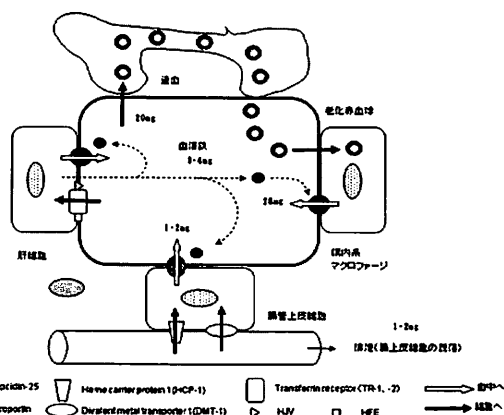


図1. 血清鉄が供給される3経路

十二指腸絨毛上皮、肝細胞および網内系マクロファージの細胞内に貯蔵された鉄は、いずれの場合にもFpnを介して血清中に放出される。

生理的狀態では、造血で消費された血清鉄は、網内系マクロファージのFpnを介して0.8-1.0 mg/hのスピードで血清中に補給されている。この供給源は、主に網内系マクロファージが吞食した老化赤血球のhemeから鉄を回収し、Fpnを介して血中に鉄20-25mg/日を放出し、血清鉄として再利用している。一方、食物中の鉄は、フェリチン内の3価鉄やheme鉄などの形で十二指腸に達する。腸上皮管腔側表面では、3価鉄が2価に還元され2価イオンのnon-heme transporter (DMT-1) を介して細胞質に取り込まれ、heme鉄はheme transporter (HCP-1) を介して吸収される。細胞質では2価鉄は毒性が強い3価鉄として貯蔵される。この細胞内の鉄は再度2価鉄となり、血管側の鉄輸送膜蛋白であるFpnを介して血中に放出され、膜上のhephaestinにより3価に戻り血清Tfnと結合する。Tfn鉄は肝細胞のTfnRを介して取り込まれ、フェリチンとして貯蔵され、必要に応じてFpnを介して血中に放出される。

このように、血中への鉄供給はすべてFpnを介しているため、Fpn機能に障害があれば鉄供給が減少し、血清鉄は低下し、細胞内に鉄が貯蔵されることになる。つまり、Fpnの機能障害は、貯蔵鉄を利用できない機能的鉄欠乏状態に陥るのである。Fpn欠損マウスでは、マクロファージ内や腸上皮細胞内に鉄が集積し、血清への鉄の供給がみられない<sup>2)</sup>。ヒトではFpn欠損症によりヘモクロマトーシスがみられる<sup>3)</sup>。

## 2. 血清ヘプシジン-25によるフェロポルチン機能の制御

ヘプシジン-25は、その受容体であるFpnと結合して細胞内に取り込まれ、共にリソソームで分解される。その結果、膜上のFpnが減少し鉄輸送が抑制され、Fpnが膜蛋白として再生されるまでの間は、細胞から鉄を放出することができない。マウスに合成ヘプシジン-25を投与すると、一時間以内に血清鉄が低下し、正常化には2-3日を要することから、Fpnの再合成には2-3日を要すると考えられている<sup>4)</sup>。つまり、ヘプシジン-25の発現

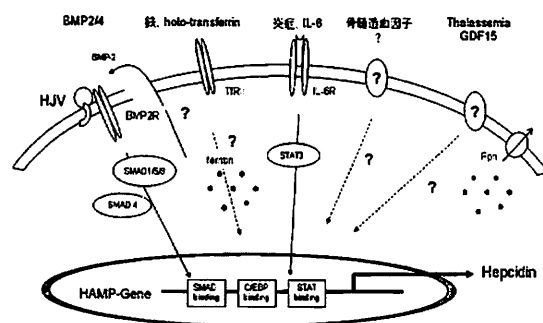


図2. ヘプシジンの発現制御機構

ヘプシジンの主たる制御因子は1) 鉄、2) 炎症、3) 骨髄機能低下である。TfR2は血清鉄濃度の変化をとらえる唯一のセンサーである。

が上昇すると、Fpnが減少し、血清鉄の供給が低下する。血清鉄のプールは3-4mgと少なくて少ないため、鉄の供給が低下すれば容易に機能的鉄欠乏状態に陥ることになる。

### 3. ヘプシジン-25の発現制御機構

ヘプシジンの発現制御機構に関しては、未だ不明な点が多いが、現在Tfn, bone morphogenetic protein(BMP), IL-6, 骨髄造血因子, Growth differentiation factor 15 (GDF15)などの血清因子に対する、肝細胞膜受容体を介した機序の関与が考えられている(図2)。

ヘプシジンは主に肝臓で発現しており、生理的な状態では、血清鉄を必要とするときにはヘプシジン-25が低下しFpnの鉄輸送を促進させ、また不要になればヘプシジン-25が上昇しFpnを分解して鉄補給を抑制することで、血清鉄濃度が一定に保たれている。この血清鉄濃度の変化をとらえるセンサーがTfnR2であり<sup>5)</sup>、その下流の経路ははっきりしていないが、BMP- Smadシグナル伝達系を介してヘプシジンが産生されると推測されている<sup>6)</sup>。

一方、IL-6を産生するような炎症性疾患では、IL-6受容体が刺激されSTAT3が転写因子となりヘプシジンが産生される<sup>7)</sup>。ヘプシジン発現によりFpn鉄輸送作用が抑制され、血中への鉄の供給が低下し、機能的鉄欠乏性貧血に陥る。我々は、IL-6を産生するキャッスルマン病においてヘプシジン-25値が高値であり、抗IL-6受容体抗体による治療により、劇的にヘプシジン-25値が改善することを確認している<sup>8)</sup>。さらに、X線照射や抗がん剤投与により骨髄造血機能を低下させると、肝臓でのヘプシジン発現が亢進していることがわかってきた<sup>9)</sup>。臨床的には、骨髄造血機能が障害される白血病でヘプシジン-25が上昇しており、その脐帯血移植後の生着程度がヘプシジン-25値に反映していることを確認している<sup>10)</sup>。これらの成績は、骨髄からの未知分泌因子が肝細胞に作用してヘプシジン産生が促進されることを示唆している。また、骨髄造血機能が亢進しているサラセミア患者の血清にはヒト肝細胞のヘプシジン産生を抑制するGDF15が含まれていることも明らかにされており<sup>11)</sup>、ヘプシジン産生の抑制因子が骨髄から分泌されていることも確認された。このような、骨髄と肝とのクロストーク機構を今後明らかにしていきたい。

### 5. 血清hepcidin-25高値による機能的鉄欠乏

このように、ヘプシジン発現が血清鉄の変動の表現系のみではないことが、臨床上的理解を複雑にしている。病的なヘプシジン-25産生亢進状態は、1) 鉄の過剰投与、2) 持続性の炎症、3) 骨髄機能低下などの病態でみられる。注意すべきことは、同じヘプシジン産生亢進状態であっても、生体にとって意味が異なることである。つまり、鉄過剰投与時のhepcidin-25産生亢進は、体にとってこれ以上の鉄は不要であることを、持続性炎症時の亢進は、鉄は必要だが十分に供給されていないことを、またEPO不足・EPO不応・尿毒症性造血障害などによる骨髄機能低下時にみられる産生亢進は、造血能低下のため血清鉄が消費されていないことを意味している。いずれの場合も、ヘプシジン-25産生亢進により貯蔵鉄から血清鉄への供給が低下しており、このような状況で更に鉄が投与されると容易にヘモジデロースに陥ることになる。

### 6. 血清hepcidin-25の測定

ヘプシジンの機能は、これまで動物実験から解析されていたが、臨床での影響を理解するには血清ヘプシジンを測定することが不可欠である。しかし、これまでその測定は不可能であった。ヒトヘプシジン遺伝子はヘプシジン前駆体であるプロヘプ

シジンの84アミノ酸をコードしている。活性型ヘプシジン-25は、プロテアーゼで切断されたC末端部の25アミノ酸からなり、Fpnとの結合作用を有する。さらにN末端からアミノ酸が切断されたヘプシジン-22、ヘプシジン-20は抗菌作用を示す。活性型ヘプシジン-25は8個のシステインを持ち、4個のSS結合を形成している。このような構造上の特異性のため、活性型ヘプシジン-25には特異抗体の作製が極めて困難とされている。これまでさまざまな試みがなされているが、未だに特異抗体は得られていない。現在市販されている測定キットはプロヘプシジン抗体を利用したものであり、活性型ヘプシジン-25を捉えたものではない。

現在、血清ヘプシジン-25は質量解析法でのみ測定が可能である。われわれは、表面改良型レーザー脱離イオン化質量解析法を利用した半定量法を用いて、鉄過剰や炎症の臨床病態が、血清ヘプシジン-25でモニタリングできることを報告した<sup>12)</sup>。また、最近ではLC-MS/MSを用いた定量法を開発した。鉄代謝における主要分子である活性型ヘプシジン-25の測定が可能になったことで、貯蔵鉄から血清鉄への供給状態を臨床的に把握することができるようになった。

### おわりに

ヒトの体は、鉄を補給しにくい環境にあるため、鉄を体から失わずに、体内の鉄を再利用するシステムを持っている。このシステムは、元来は体内に過剰に鉄が入ってくることは、想定されていなかったものである。何故かは不明であるが、血清鉄を3-4mgに保つことが一義的であるため、余分な鉄はすべて貯蔵してしまう。これが生体にとって誤算であり、貯蔵鉄は酸化ストレスの元凶となり、さまざまな細胞臓器をきたすことになる。臨床的に鉄を補充することは容易であるが、一度過剰に投与された鉄を取り除くことは困難をきわめ、これは即生命予後のリスクを高めることになってしまう。生体にとって鉄過剰は毒である。今後は、ヘプシジン動態に基づく鉄代謝の評価系を確立し、鉄過剰のリスクを解消したい。

### 文 献

- 1) Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS et al. Cell. 2005 Sep 9;122(5):789-801.
- 2) Donovan A, Lima CA, Pinkus JL et al. Cell Metab. 2005 Mar;1(3):191-200.
- 3) Pietrangelo A. Blood Cells Mol Dis. 2004 Jan-Feb; 32(1):131-8.
- 4) Rivera S, Nemeth E, Gabayan V et al : Blood, 106(6):2196-9, 2005.
- 5) Robb A, Wessling-Resnick M. Blood. 2004 Dec 15; 104(13): 4294-9.
- 6) Lin L, Valore EV, Nemeth E, et al. Blood. 2007 May 31; [Epub ahead of print]
- 7) Pietrangelo A, Dierssen U, Valli L, et al. Gastroenterology. 2007 Jan; 132(1): 294-300.
- 8) Kawabata H, Tomosugi N, Kanda J, et al. Haematologica. 2007 Jun; 92(6): 857-8.
- 9) Vokurka M, Krijt J, Sulc K et al. Physiol Res. 2006;55(6):667-74.
- 10) Kanda J, Mizumoto C, Kawabata H, et al. Haematologica. 2008 Oct; 93(10): 1550-4.
- 11) Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, et al. Nat Med. 2007 Sep;13(9):1096-101.
- 12) Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe R et al.: Blood, 108: 1381-1387, 2006